

Tonisierung der isolierten Rattenpfortader
und des Meerschweinchenileums
durch *Ruscus aculeatus*

Wenefrieda Smolka

Diss
München
1954

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof.Dr. Wolfgang Forth

Tonisierung der isolierten Rattenportader und des
Meerschweinchenileums durch *Ruscus aculeatus*

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wenefrieda Smolka

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.med. W.Felix
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.med. W.Forth
Dekan:	Prof.Dr.med. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.1984

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Methodik	3
Präparation	3
Versuchsanordnung	3
Versuchsablauf	4
Auswertung	5
Pharmaka	8
Ergebnisse	9
I. Ruscuswirkung	9
1. Einfluß auf den Grundtonus	9
Pfortader	9
Ileum	9
2. Einfluß auf die Spontanaktivität	10
Pfortader	10
Ileum	10
II. Beeinflussung der Ruscuskontraktion	11
1. Sympatholytika (an der Pfortader)	11
2. Cholinolytische Pharmaka	13
3. Serotoninantagonisten	21
4. sonstige Pharmaka	22
III. Hemmung von Acetylcholin durch Ruscus	25
1. Hemmung in zeitlicher Abhängigkeit	25
2. Hemmung (nach Ausspülen) in zeitlicher Abhängigkeit	26
Diskussion	27
Tabellen	37
Literatur	43



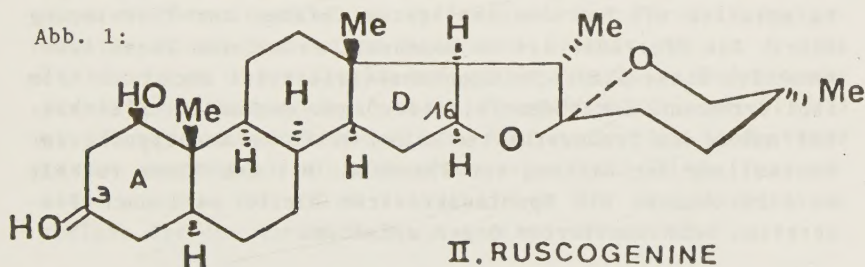
Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Ruscus aculeatus, die Stechmyrte oder auch Stechender Mäusedorn genannt, wächst vornehmlich im Mittelmeergebiet. Als Heilpflanze ist sie schon seit der Antike bekannt und ist seitdem immer wieder in Pflanzenwerken bis ins 19. Jahrhundert beschrieben worden. Sie geriet in Vergessenheit, als die pflanzlichen Heilmittel mehr und mehr durch chemisch gewonnene und genau dosierbare Wirkstoffe ersetzt wurden (17).

Anfang der fünfziger Jahre entdeckten Caujolle und Moscarella vasokonstriktorische Eigenschaften eines Alkoholauszuges aus den Wurzelstöcken von *Ruscus aculeatus* im Tierversuch. 1955 konnte Lapin und Sannié in einem Extrakt aus Rhizomen des Mäusedorns Aglykone zweier Steroidsaponine isolieren, die sie "Ruscogenin" und "Neoruscogenin" nannten. Das Ruscogenin unterscheidet sich vom Diosgenin, das schon länger bekannt ist und in vielen *Dioscorea*-Arten vorkommt, nur durch eine zusätzliche Hydroxylgruppe an C 1, und Neoruscogenin unterscheidet sich vom Ruscogenin durch eine zusätzliche Doppelbindung an C 25. Ruscogenin liegt in der Pflanze nicht frei vor, sondern ist glykosidisch über die 3- β -OH-Gruppe an Rhamnose und Arabinose gebunden (17).

Abb. 1:



Toxikologische und pharmakologische Untersuchungen von Ruscusextrakt in Frankreich ergaben, daß die therapeutische Dosis eines alkoholischen Ruscusauszuges für den Menschen weit unter den subtoxischen Dosen liegt und weder bei oraler noch bei rektaler Zufuhr eine Unverträglichkeit festgestellt werden konnte. Ruscusextrakt zeigt neben seiner vasokonstriktorischen Wirkung auch entzündungshemmende, antiphlo-

gistische Eigenschaften, die von Cahn und Chevillard nachgewiesen werden konnten und die in der Vergangenheit in der Volksmedizin genutzt worden waren. Lauressergues stellte fest, daß Ruscus zusammen mit einem Bioflavonoid eine signifikante Verminderung der Kapillarpermeabilität bewirkt, wobei nicht gesichert scheint, welcher der beiden Stoffe für die Wirkung verantwortlich ist. Bisherige klinische Prüfungen von Ruscusauszügen scheinen zu ergeben, daß Ruscus aculeatus als Venentherapeutikum eine venentonisierende und antiödematöse Wirkung hat (17).

Aufgabe dieser Arbeit ist es zu untersuchen, über welche Rezeptoren Ruscus wirken könnte. Die Versuche wurden an isolierten Rattenpfortadern und am Meerschweinchenileum durchgeführt. Rattenpfortadern sind aufgrund ihres Rezeptorenbesatzes und guter Präpariermöglichkeiten zur Untersuchung der vasokonstriktorischen Wirkung von Ruscus gut geeignet. Das gleiche hinsichtlich der Rezeptoren und des Präparierens gilt auch für das Meerschweinchenileum, auf das die Untersuchungen ausgeweitet wurden. Bei der isolierten Pfortader führt die Erregung von α -sympathischen und cholinergen Rezeptoren zur Tonisierung des Organs. Im Gegensatz dazu führt die Erregung von sympathischen Rezeptoren am Ileum zur Erschlaffung des Organs, zum Tonusabfall, während die cholinerge Stimulation wie bei den isolierten Gefäßen zur Tonisierung führt. Die Pfortader ist im Gegensatz zu anderen Venen spontanaktiv. Diese phasische Spontanaktivität ist auch noch beim isolierten und damit denervierten Organ vorhanden. Dies bietet neben dem Tonusverhalten einen weiteren Ansatzpunkt zur Beurteilung der Wirkung von Pharmaka. Mit dem Ileum verhält es sich ebenso. Die Spontanaktivität bleibt auch nach Präparation beim isolierten Organ erhalten.

Methodik

Präparation der Pfortader

Männliche Ratten mit einem Gewicht zwischen 400 und 600 Gramm wurden mit einem Nackenschlag getötet. Unterhalb des Rippenbogens wurde die Bauchhöhle eröffnet und die Pfortader freigelegt und bis zum Eintritt in die Leber freipräpariert. Dabei wurde sie ständig mit 37° C warmer Nährlösung, die mit Carbogengas (O₂ 95%, CO₂ 5%) durchperlt wurde, beträufelt. Ein etwa 1 mm starkes Kunststoffstäbchen wurde in das Gefäßlumen geschoben. Die Vene wurde daran befestigt und aus dem Situs herausgetrennt. In einem Winkel von 45° wurde sie spiraling aufgeschnitten, so daß ein Streifen entstand. Beide Enden dieses Streifens wurden angeschlungen; das eine Ende wurde fixiert, das andere an einem beweglichen Hebelarm befestigt und so in das Organbad eingebracht.

Präparation des Ileums

Männliche Meerschweinchen mit einem Gewicht von 350 bis 600 Gramm wurden durch Nackenschlag getötet. Dann wurde die Bauchhöhle geöffnet und die Ileocaecalclappe freigelegt. Nach dem Freipräparieren vom Mesenterium und Heraustrennen aus dem Situs wurde ein etwa 15 cm langes Ileumsegment in einer mit bereitgestellter und temperierter Tyrodelösung gefüllten Schale von allen Kotresten befreit und in 4 etwa 25 bis 40 mm lange Stücke aufgeteilt. In beide Enden eines jeweiligen Ileumstückes wurden Plastikhohlzylinder (12) eingebracht und dort befestigt. So konnten die Ileumstücke in die Organbäder eingehängt werden. Durch diese Präparation konnten vor allem Kontraktionen der Längsmuskulatur, weniger die der Quermuskulatur registriert werden.

Versuchsanordnung

Die Organbäder hatten ein Volumen von 20 bis 25 ml und waren mit Zu- und Abfluß für Nährlösungen und Zulauf für Carbogengas ausgestattet. Sie befanden sich in einem Wasserbad, das auf 37° C eingestellt war. Die Meßeinheit bestand aus einem Metallstab mit einem Haken für das untere Ende des Organpräparats und einem beweglichen Hebelarm mit Faden und Haken für das

obere Ende. Dieser Teil der Meßeinheit wurde soweit in das jeweilige Organbad eingebracht, bis das ganze Präparat von Nährlösung frei umspült wurde. Der bewegliche Hebelarm wurde mit 500 mg bei den Pfortaderversuchen und 2 g bei den Ileumversuchen belastet. Der Wegaufnehmer bestand aus einem beweglichen Hebelarm, verbunden mit einem Photowiderstand. Die Auslenkungen des Hebelarms, der die Längenänderungen der Organpräparate mitvollzog, wurden so elektromechanisch umgewandelt. Direktschreiber von Abimed zeichneten das Ergebnis auf.

Nährlösung:

Pfortader

Krebs-Walter-Lösung (mM pro Liter)

NaCl	122	MgCl·6 H ₂ O	1.19
KCl	4.73	NaHCO ₃	15.50
CaCl ₂	3.29	KH ₂ PO ₄	1.19
Glukose	11.50		

Ileum

Tyrode (mM pro Liter)

NaCl	118	MgSO ₄	1.2
KCl	4.75	NaHCO ₃	1.05
CaCl ₂	2.6	KH ₂ PO ₄	1.19
Glukose	11		

Versuchsablauf

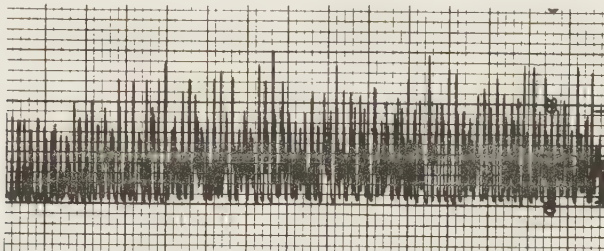
Als die Organpräparate sich nach Einhängen in die Organbäder erholt hatten und in den registrierten Kurven etwa gleichmäßige spontane phasische Aktivität und einen stabilen Tonus aufwiesen wurde mit dem Versuch, d.h. mit der Zufuhr der Pharmaka begonnen. Zunächst wurden die Organpräparate mehrfach darauf getestet, ob sie sich auf Noradrenalin bzw. auf Acetylcholin kontrahierten. Danach folgte die Gabe des zu untersuchenden Pharmakons, Ruscusextrakt, unter verschiedenen Bedin-

gungen, die weiter unten noch ausführlich beschrieben werden.

Auswertung

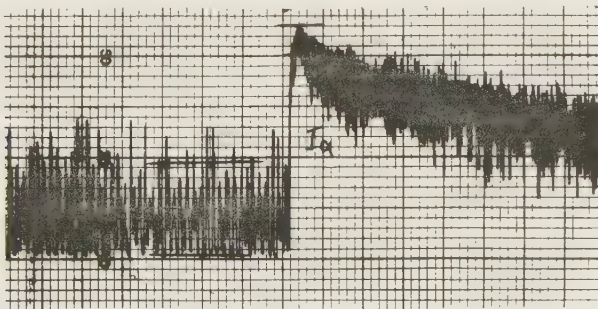
Direktschreiber von Abimed zeichnen den Tonus eines Organs fortlaufend auf, sowie die ihn überlagernde phasische Aktivität. Der Grundtonus wird gemessen, wenn kein Pharmakon anwesend ist.

Abb. 2: Auszug aus einer Originalkurve



Verkürzt sich ein Organ nach Zugabe eines entsprechenden Pharmakons, so steigt der Tonus an. Diese Tonuszunahme kann anhand der Aufzeichnung abgelesen, und die Verkürzung so errechnet werden.

Abb. 3: Auszug aus einer Originalkurve



Der Ausgangsgrundtonus der Organe, der Ruhewert zu Beginn, wird von AW auf dem Registrierpapier im folgenden Beispiel repräsentiert; dieser Ruhewert bleibt im Versuch unverändert (Ausnahmen s. unten). Durch Zugabe kontrahierend

wirkender Pharmaka nimmt der Tonus zu. Der Wert $T(j)$ repräsentiert den Tonus bei einer solchen Zunahme.

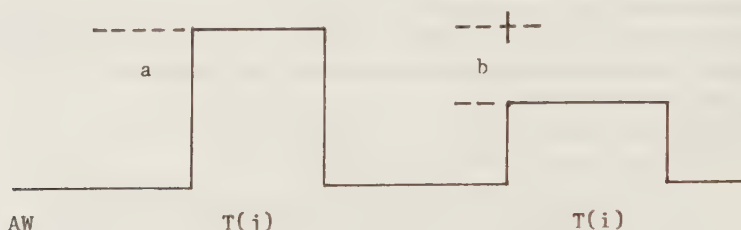


Abb. 4: Pfortader

Schematische Darstellung einer Kurve zur Erläuterung der Auswertung

Sollen nun zwei Kontraktionen quantitativ verglichen werden, so muß der prozentuale Unterschied $gk(i)$ einer Kontraktion i bezogen auf eine Vergleichskontraktion j nach folgender Vorschrift berechnet werden:

$$gk(i) = 100 * b/a = 100 * (T(i) - T(j)) / (T(j) - AW)$$

Es sei noch angemerkt, daß im Verlauf der Versuche mit hohen Konzentrationen Chlorpromazin und Papaverin der Ruhewert RW abnahm. Dabei war der durch ein nachfolgend verabreichtes, kontrahierend wirkendes Pharmakon erhöhte Tonus T niedriger als der Anfangsruhewert AW . Da also der Tonus während einer Kontraktion kleiner war als der Anfangsruhewert, erbrachte der rechnerische Vergleich hier nicht nur keine Kontraktion mehr, sondern sogar Werte kleiner als 0.

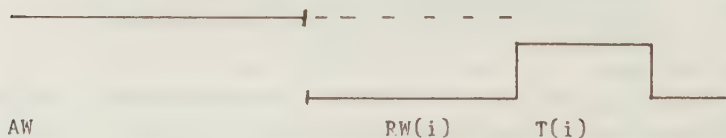


Abb. 5: "negative" Kontraktion bei Ruhewertverlust

Ileumversuche

Bei den Ileumversuchen schwankte der Ruhewert spontan. Daher wurde zur Berechnung der Ruhewert herangezogen, der der Kontraktion jeweils unmittelbar voranging. Die Berechnung wurde auf folgende Art vorgenommen:

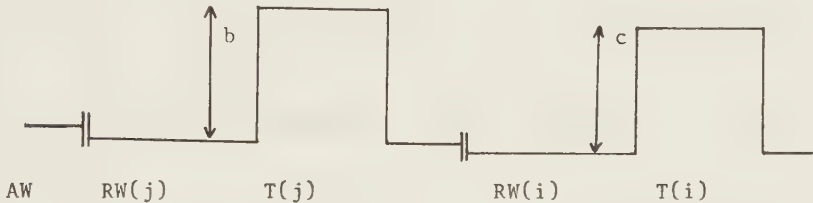


Abb. 6: Ileum

Schematische Darstellung einer Kurve mit schwankenden Ruhewert zur Erläuterung der Auswertung

$$\begin{aligned}
 gp(i) &= 100 * (c - b) / b = \\
 &= 100 * ((T(i) - RW(i)) - (T(j) - RW(j))) / (T(j) - RW(j))
 \end{aligned}$$

$gp(i)$ ist die prozentuale Kontraktionsabnahme einer Kontraktion i verglichen mit einer Bezugskontraktion j .

Bei den einzelnen Versuchen wurde dann aus $gk(i)$ - und $gp(i)$ -Werten jeweils der Mittelwert gebildet und der Standarderror errechnet. Die Signifikanz beim Vergleich zweier Werte wurde durch "Prüfung der Gleichheit zweier unverbundener Varianzen" mit dem "gepaarten t-Test" durchgeführt.

Pharmaka

In der folgenden Liste sind die in den Versuchen verwendeten Pharmaka aufgeführt.

Ruscusextrakt	(22 % Ruscogenin , Lipha)
L-Noradrenalin-L-tartrat	(1 : 1) (Monohydrat , Merck)
Atropinium sulfuricum cryst.	(Merck)
Pramiverin-HCl	(Merck)
Nicergolin Base	(Pharmitalia)
Ketanserin	(Janssen)
Methysergid	(Sandoz)
Acetylcholinum ophtalmicum Dispersa	(Dispersa Baeschlin)
Dihydroergotaminmethansulfonat	(Dihydergot ^R , Sandoz)
Tolazolin-HCl	(Priscol ^R , CIBA)
Phentolaminmethansulfonat	(Regitin ^R , CIBA)
Propranolol-HCl	(Dociton ^R , Rhein-Pharma)
Pheniraminhydrogenmaleat	(Avil ^R , Albert-Roussel)
Chlorpromazin-HCl	(Megaphen ^R , Bayer)

Ergebnisse

I. Ruscuswirkung

Zu Beginn der Versuche wurden die Standardsubstanzen Acetylcholin und Noradrenalin an der Pfortader bzw. Acetylcholin am Ileum getestet. Dabei wurden die Konzentrationen ermittelt, mit denen man ca. 70% der Maximalkontraktion erreicht, nämlich 10^{-6} M Noradrenalin bzw. $5 \cdot 10^{-6}$ M Acetylcholin.

1. Einfluß auf den Grundtonus

Pfortader

Ruscus in Form des Extrakts konnte ab einer Schwellenkonzentration von 0.01% die Organe tonisieren. Bei 0.05% erreichte man eine Kontraktionshöhe, die einem Zehntel einer Acetylcholin- und Noradrenalinkontraktion ausmachte. Der maximale Effekt wurde mit 0.1% Ruscus erzielt. Hier verdoppelte sich die Kontraktionshöhe auf knapp ein Fünftel der genannten Acetylcholin- bzw. Noradrenalinkontraktionen. Noch wesentlich höhere Konzentrationen des Ruscusextrakts, etwa 0,5 oder 1%, konnten an der Pfortader nicht getestet werden. Eine entsprechende Menge des Extrakts löste sich nicht zu den dafür notwendigen 5 oder 10%igen Lösungen. Vermutlich würde auch die hohe Konzentration von Extraktbestandteilen eine entsprechende Veränderung des Ionenmilieus in der Tyrode bewirken, die zu Artefakten führen könnte. Die Beurteilung des Grundtonus erfolgte anhand der Ergebnisse von 56 isolierten Pfortaderpräparaten. Die Tonisierung durch Ruscus ist im Vergleich zu Noradrenalin bzw. Acetylcholin also gering.

Ileum

Die isolierten Ileumstücke von Meerschweinchen reagierten bezüglich des Grundtonus sehr variabel. Die Mehrzahl der untersuchten Organe, 20 von 24, antwortete mit Tonuserhöhung auf Ruscus 0,2%. Die Tonuserhöhungen betrugen in der Regel 8 bis 80% der Standardkontraktion durch Acetylcholin (s. oben); in einem Fall lag sie um 30% höher als die entsprechende Acetylcholinkontraktion. 2 Organe reagierten

auf Ruscus nicht. Die Dauer der Tonuserhöhung durch Ruscus war kurz. Die Tonuserhöhung wurde nach anfänglichem Maximum im Vergleich zur Acetylcholincontraktion nur für Sekunden aufrecht erhalten und sank dann noch unter Anwesenheit von Ruscus ab. Die Ruscuscontraktion erschöpfte sich also rasch.

Auch eine Tachyphylaxie war zu beobachten. Denn wurde Ruscus ein zweites Mal nach einer Erholungspause, die sich an der Erholungspause zwischen zwei Acetylcholincontraktionen orientierte, gegeben, so war die zweite Tonuserhöhung deutlich niedriger als die erste. Sie erreichte nur mehr ein Drittel der ersten. Eine graphische Darstellung dieses Ergebnisses findet sich weiter unten unter II. 2. Atropin. Zu dem dort beschriebenen Versuch mit Ruscus unter Atropin wurden Kontrollversuche durchgeführt, bei denen in Abständen immer wieder Ruscus gegeben und ausgespült wurde. Als Ergebnis zeigt die resultierende Kurve eine Tachyphylaxie der Ruscuswirkung, die besonders groß zwischen der ersten und zweiten Ruscusgabe war.

2. Einfluß auf die Spontanaktivität

Pfortader

Ruscus erhöhte die Spontanaktivität. Die Konzentration, ab der eine vermehrte Spontanaktivität zu beobachten war, lag bei 0,01%. Hier erhöhten sich Amplitude und Frequenz ein wenig bei einigen Präparaten. Bei der nächsthöheren Konzentration, 0,05%, reagierten die meisten der Präparate mit einer Erhöhung der Amplitude und Frequenz. Deutlich ausgeprägt war dieser Effekt bei einer Ruscuskonzentration von 0,1%. Nach Ausspülen von Ruscus stellte sich die ursprüngliche Spontanaktivität nach einer Erholungspause wieder ein.

Ileum

Bei den Versuchen mit dem Ileum des Meerschweinchens änderte sich die Spontanaktivität unter Ruscus. Amplitude und Frequenz sanken in jedem Fall bei Ruscusgabe ab. Die Spontanaktivität erholte sich wieder, unabhängig davon, ob ausgespült wurde oder nicht. Durch Ausspülen von Ruscus konnte allerdings die Erholungszeit für die Spontanaktivität abgekürzt werden. Manchmal blieb die Erholung der Spontanaktivi-

tät ganz aus und lediglich der Grundtonus und die Tonuserhöhung durch Acetylcholin ergaben im Vergleich zu anderen Präparaten, daß diese Präparate ansonsten nicht beeinträchtigt waren.

II. Beeinflussung der Ruscuskontraktion

1. Sympatholytika (an der Pfortader)

Gefäßkontraktionen werden in erster Linie durch α -sympathomimetische Substanzen verursacht. So wurden zur Klärung der Frage, ob Ruscus über die Stimulation von spezifischen Rezeptoren in der Gefäßwand tonisiert, zuerst α -sympatholytische Substanzen eingesetzt. Sollte dies zutreffen, so müßten α -Sympatholytika die Ruscustonisierung verhindern können und eine entsprechend spezifische Hemmung müßte dann in einem relativ niedrigen Konzentrationsbereich stattfinden. Mit zunehmender Konzentration der Sympatholytika ist dann mit einer zunehmenden unspezifischen Hemmung zu rechnen.

Nicergolin

Nicergolin, ein starkes α -Sympatholytikum, verhinderte eine Ruscustonisierung an der Pfortader nicht, auch wenn es in 5 Versuchen in hoher Konzentration (10^{-6} M) vorher verabfolgt wurde. Unter dieser Konzentration ist die Noradrenalinwirkung (10^{-6} M) vollständig aufgehoben. Zu erwähnen ist noch, daß Nicergolin in einem Fall noch in einer Konzentration von 10^{-4} M gegeben wurde. Dieser Versuch konnte jedoch nicht mehr zur Klärung der Frage beitragen, da das Präparat sich nicht mehr erholen konnte und kaum noch Spontanaktivität zeigte. Ruscus konnte dabei auch keine Kontraktion mehr hervorrufen. Die Schädigung des Präparats weist darauf hin, daß bei der Konzentration 10^{-4} M Nicergolin die Grenze der größtmöglichen spezifischen Blockierung zur unspezifischen überschritten wurde. So liegt wohl 10^{-6} M Nicergolin schon im Bereich größtmöglicher spezifischer Blockierung. Die Tatsache, daß Nicergolin in dieser Konzentration die Noradrenalin- kontraktion

tion völlig, die ohnehin schwächere Ruscustonisierung aber nicht blockte, schließt aus, daß die Ruscuswirkung über α -sympathomimetische Rezeptoren zustande kommt.

Dihydroergotamin

In 4 Versuchen an der Pfortader wurde Dihydroergotamin in einer Konzentrationen von 10^{-6} M vor Ruscus verabfolgt. Das Ergebnis war dasselbe wie bei Nicergolin. So konnte auch dieses α -Sympatholytikum durch Blockade der α -Rezeptoren die Ruscustonisierung nicht verhindern und bestätigte somit die Versuchsergebnisse mit Nicergolin.

Tolazolin

Nachdem feststand, daß Ruscus nicht α -sympathomimetisch wirkt, wurde Tolazolin, das schwach α -sympatholytisch und wenig serotoninantagonistisch wirkt, zur weiteren Orientierung in nur mehr 2 Versuchen an der Pfortader in den sehr hohen Konzentrationen 10^{-6} M und 10^{-5} M gegeben. Die Ruscustonisierung fiel etwas niedriger aus als in den Vergleichskonzentrationen ohne Blocker. Dies ist, wie oben ausgeführt, bei diesen hohen Blockerkonzentrationen bereits Zeichen einer unspezifischen Beeinträchtigung und bestätigt somit die Ergebnisse mit Nicergolin und Dihydroergotamin.

Phentolamin

Phentolamin, ein starkes α -Sympatholytikum, hemmte wie alle vorhergetesteten α -Sympatholytika in einer Konzentration von 10^{-6} M die Ruscustonisierung an der Pfortader nicht, in einer Konzentration von 10^{-5} M kaum. Eine solche leichte Beeinträchtigung der Ruscustonisierung unter einer hohen Konzentration wie 10^{-5} M dürfte ähnlich wie bei Tolazolin unspezifisch sein. Dieser Vermutung wird gestützt durch 4 Versuche, in denen Phentolamin in einer Konzentration von 10^{-4} M gegeben wurde. Ruscus wirkte nicht mehr und die Spontanaktivität der Präparate war erloschen. Eine unspezifische Hemmung bei der Konzentration 10^{-4} M, wahrscheinlich Schädigung der Präparate, wurde schon bei Nicergolin beschrieben. So ist

bei der Konzentration 10^{-5} M schon der Beginn dieser Beeinträchtigung zu vermuten. Wichtig ist, daß alle 4 getesteten α -Sympatholytika in solch hoher Konzentration die Ruscustonisierung nicht völlig hemmen konnten, wie z.B. Nicergolin und Dihydroergotamin dies bei Noradrenalin in geringerer Konzentration, nämlich 10^{-6} M, vermochten. Die Ruscustonisierung kommt also im wesentlichen nicht über die Stimulierung der α -Rezeptoren zustande.

Propranolol

Die Stimulierung der β -sympathischen Rezeptoren in den Gefäßen führt zur Erschlaffung dieser Gefäße. Propranolol, ein β -Rezeptorenblocker, wurde als Testsubstanz gewählt, um zu sehen, ob β -sympathomimetische Rezeptoren im Mechanismus der Ruscuswirkung irgendeine Rolle spielen. In einem Versuch an der Pfortader wurde Propranolol in einer Konzentration von 10^{-5} M gegeben, wobei eine deutliche Ruscuskontraktion auftrat, und einmal in einer Konzentration von 10^{-4} M. In letzterem Falle wurde eine kurzdauernde, starke Kontraktion durch Propranolol beobachtet. Ruscus konnte dabei, wenn anschließend dazu gegeben, kaum kontrahieren. Propranolol dämpfte in dieser hohen Konzentration die Ruscustonisierung genauso wie die α -Sympatholytika. Es wurde keine spezifische Hemmung der Ruscustonisierung beobachtet, was aufgrund der Art der Rezeptoren nicht zu erwarten war. Auch eine Verstärkung der Tonisierung wurde nicht beobachtet, die nach Hemmung von eventuell im Extrakt vorhandenen β -mimetischen und damit gefäßerschlassenden Wirkstoffen hätten auftreten können.

2. Cholinolytische Pharmaka

Atropin

Atropin blockiert selektiv cholinerge Rezeptoren. Wir haben es verwendet, um zu sehen, ob Ruscus über diese Rezeptoren an der Pfortader und am Ileum kontrahierend wirkt.

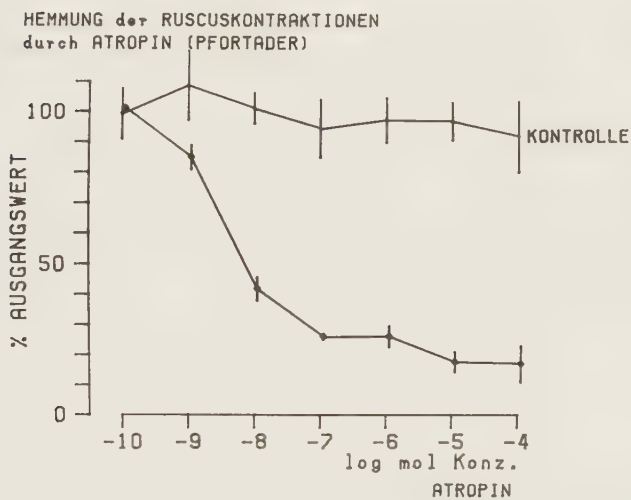
Pfortader

In einer Versuchsreihe mit 6 Präparaten wurde zu Beginn der Versuche Ruscus einmal gegeben und wieder ausgespült. Nach einer Erholungszeit wurde 10^{-10} M Atropin gegeben und die Ruscusgabe unter Einwirkung des Atropins wiederholt. Beides wurde wieder ausgespült und der Vorgang nach einer Erholungszeit mit aufsteigenden Konzentrationen Atropin mehrmals wiederholt. Als Ergebnis dieser Versuchsreihe ist zu beobachten, daß 10^{-10} M Atropin wirkungslos ist, doch die Ruscustonisierung unter 10^{-9} M und 10^{-8} M Atropin stark abnimmt. Noch höhere Konzentrationen von Atropin vermindern die Ruscustonisierung nur unwesentlich mehr, so daß Atropin die Ruscuswirkung nicht vollständig, sondern nur zu ungefähr 80% aufheben kann. In Abb. 7 mit logarithmisch aufgetragener Atropinkonzentration als Abszisse folgt die Hemmung der Ruscustonisierung einer umgekehrten S-förmigen Kurve. Zwischen den Atropinkonzentrationen 10^{-9} M und 10^{-8} M nimmt die Kontraktion am meisten ab.

Zum Nachweis, daß diese Ergebnisse durch Atropin und nicht durch Tachyphylaxie bedingt waren, wurden 4 Kontrollversuche ohne Atropingabe durchgeführt. Die Versuchsbedingungen und der Versuchsablauf waren ansonsten die gleichen wie beim oben beschriebenen Versuch. Bei diesen Kontrollen blieb die Ruscustonisierung sehr konstant; eine Tachyphylaxie trat nicht ein.

Dieses Ergebnis ist als Kontrollkurve in Abb. 7 dargestellt. Es läßt vermuten, daß Ruscus zu einem großen Teil durch Erregung cholinergischer Rezeptoren eine Gefäßtonisierung bewirkt. Wertetabellen zu Abb. 7 s.S.37, Tab.1.1 und 1.2.

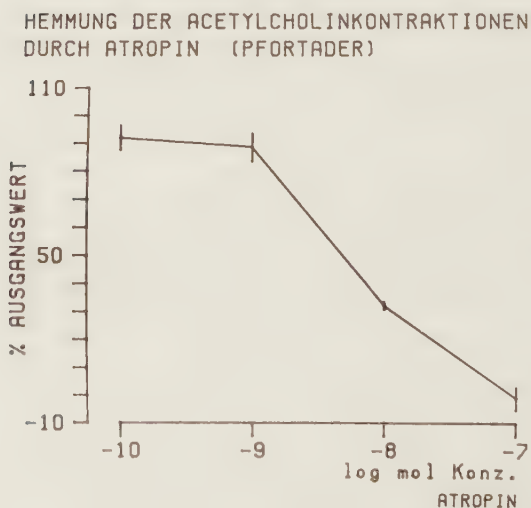
Abb. 7: Konzentrations/Wirkungsbeziehung



Vergleich der Wirkung von Ruscus und Acetylcholin unter Atropin an der Pfortader

Um weiteren Aufschluß über die Art der Hemmung der Ruscuskontraktion zu vermitteln, wurde zum Vergleich bei gleicher Versuchsanordnung die Acetylcholinwirkung mit Atropin gehemmt. Unter sonst unveränderten Bedingungen wurde dabei an Stelle von Ruscus Acetylcholin verwendet. Diese Versuche wurden ebenfalls mit 6 Pfortaderpräparaten durchgeführt. Die Abb. 8 zeigt das Ergebnis. Die Kurve der Konzentrations/Wirkungs-Beziehung fällt wie bei Ruscus zwischen 10^{-9} M und 10^{-8} M am meisten ab. Im Unterschied zu Ruscus wird Acetylcholin durch Atropin schon bei 10^{-7} M vollständig gehemmt. Wertetabelle s.S.40, Tab.2.1.

Abb. 8: Konzentrations/Wirkungsbeziehung



Ileum

Aufgrund der Tachyphylaxie der Ruscuswirkung am Ileum wurden Kontrollversuche vor den Hemmversuchen mit 6 Ileumpräparaten durchgeführt; in diesen Kontrollversuchen wurden nur Ruscus (0,2%) und kein Atropin verwendet. Dabei wurde zunächst Ruscus verabfolgt und die Kontraktion beobachtet. Nach Spülung und Erholung folgten dieser Erstgabe in gleicher Art weitere Gaben.

Die aus diesen Gaben resultierenden Kontraktionen wurden mit der Erstkontraktion verglichen, deren Kontraktionshöhe auf 100% festgelegt wurde. Die Versuche zeigten dabei eine Tachyphylaxie, so daß bei wiederholten Ruscusgaben nur mehr 20-30% der Kontraktion der Erstgabe erreicht wurden. Die vier Wiederholungsgaben wiesen dabei keine Tendenz zur vollständigen Wirkungserschöpfung auf. Die Kontrollkurve ist in Abb.9 eingetragen; Wertetabelle s.S. 40, Tab.3.1.

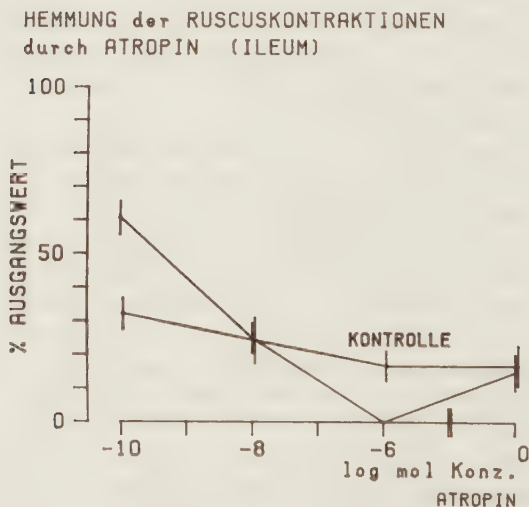
Angemerkt sei, daß zur Orientierung zwischen den einzelnen Ruscusgaben Acetylcholin nach Spülung und Erholung gegeben wurde. Als Vergleichskontraktion wurde die erste Kontraktion gewählt, die noch vor der ersten Ruscusgabe ausgelöst wurde. Acetylcholin erlitt dabei einen Wirkungsverlust, der noch näher untersucht wurde. Die Ergebnisse dazu finden sich unter Abschnitt III.

Hemmversuchen zugänglich war nur die Kontraktion, die von der Tachyphylaxie unberührt blieb, etwa ein Drittel der ursprünglichen. Es mußte befürchtet werden, daß eine eventuell hinzukommende Hemmung durch Atropin nicht mehr sicher von der Wirkungsabschwächung durch Tachyphylaxie abgrenzbar wäre. Trotzdem wurden Hemmversuche mit aufsteigenden Dosen Atropin durchgeführt. Die Versuche mit 5 Präparaten begannen wie die oben beschriebenen Kontrollversuche. Auch hier wurden wieder Acetylcholingaben zur Orientierung mit in die Versuche aufgenommen.

Nach einer Erstgabe von Ruscus, wie bei den Kontrollen, wurde den folgenden Ruscusgaben vorher Atropin in steigenden Konzentrationen zugefügt, vor der ersten Wiederholungsgabe 10^{-10} M, der zweiten 10^{-8} M und der dritten 10^{-6} M. Der vierten Gabe wurde, wie der Erstgabe, nichts vorher hinzugefügt. Zwischen den Kontraktionen wurde wie üblich gespült und eine Ruhepause eingelegt.

Die Versuche zeigten eine Tachyphylaxie in einem Ausmaß wie die Kontrollen. Diese Tachyphylaxie blieb von Atropin unbeeinflusst. Ein Hemmeffekt durch Atropin wie bei der Pfortader ließ sich nicht erkennen. Es unterscheiden sich zwar die von 10^{-6} M vollständig gehemmten Organe signifikant von der entsprechenden Kontrolle, doch es findet sich auch bei 10^{-10} M ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Zwischen den beiden genannten Konzentrationen, bei 10^{-8} M, besteht kein signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich, daß beide Unterschiede offensichtlich Ausdruck einer Reaktionsvariabilität der Ileumorgane ist. Somit sind die Versuche am Ileum nicht geeignet, die Ergebnisse an der Pfortader zu untermauern. Nebenbei anzumerken ist, daß bei 10^{-6} M auch die Spontanaktivität reversibel vermindert wurde. Wertetabelle s.S.41, Tab.3.2.

Abb. 9: Konzentrations/Wirkungsbeziehung



Vergleich der Wirkung von Ruscus und Acetylcholin unter Atropin am Ileum

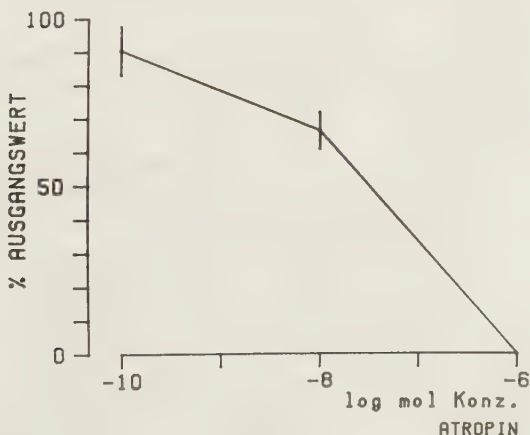
Um das Ergebnis des Hemmversuchs von Ruscus durch Atropin am Ileum einordnen zu können, haben wir diesen Versuch durchgeführt. Es wurde wie bei der Pfortader Acetylcholin als cholinerge und hier damit kontrahierende Substanz gewählt. Zur Hemmung wurde Atropin verwendet. Acetylcholin wurde zu Versuchsbeginn 3 bis 4 mal gegeben. Mit der mittleren dieser Kontraktionen wurden die nachfolgenden mit Atropin gehemmten Acetylcholincontraktionen verglichen. Atropin wurde dabei in einer Konzentration von 10^{-10} M gegeben und dann ohne Spülung Acetylcholin in gleicher Konzentration wie zu Versuchsbeginn zugesetzt. Nach Spülung und Erholung wurde dieser Vorgang mit 10^{-8} M und 10^{-6} M Atropin wiederholt. Atropin hemmte Acetylcholin schon bei 10^{-8} M. Bei 10^{-6} M Atropin wurde Acetylcholin vollkommen gehemmt. Abb.10 zeigt das Ergebnis.

Dieser Versuch zeigt, daß der gewählte Versuchsaufbau geeignet ist, eine Tonisierung mit einer cholinergen Substanz durch Atropin erkennbar zu verhindern. Die Ursache des vergeblichen Hemmnachweises von Ruscus durch Atropin am Ileum besteht entweder in der störenden Tachyphylaxie oder in einer nicht cholinergen Tonisierung durch Ruscus.

Wertetabelle s.S. 41, Tab.3.3.

Abb. 10: Konzentrations/Wirkungsbeziehung

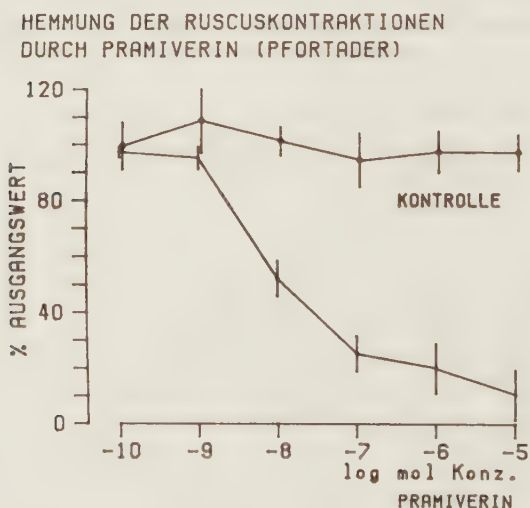
HEMMUNG der ACETYLCHOLINKONTRAKTIONEN
durch ATROPIN (ILEUM)



Pramiverin

Von der Substanz Pramiverin ist bekannt, daß sie cholinolytisch und spasmolytisch wirkt, so daß aufgrund der Versuchsergebnisse mit Atropin eine ruscushemmende Wirkung erwartet werden kann. Der Hemmversuch wurde mit 5 Pfortaderpräparaten durchgeführt. Beim Versuch wurde in gleicher Weise vorgegangen wie beim Ruscushemmversuch mit Atropin, doch mit Pramiverin in steigender Konzentration anstelle von Atropin. Die Abb. 11 zeigt als Ergebnis die Hemmung von Ruscus durch Pramiverin vergleichbar mit der durch Atropin; so fällt die Kurve der Konzentrations/Wirkungs-Beziehung im Bereich von 10^{-9} M und 10^{-8} M wie bei Atropin steil ab. Die maximal erreichbare Hemmung ist etwas größer als bei Atropin. Auch dieses Ergebnis bestärkt die Annahme, daß Ruscus über cholinerge Rezeptoren wirkt. Wertetabelle s.S.38, Tab.1.3.

Abb. 11: Konzentrations/Wirkungsbeziehung



3. Serotoninantagonisten

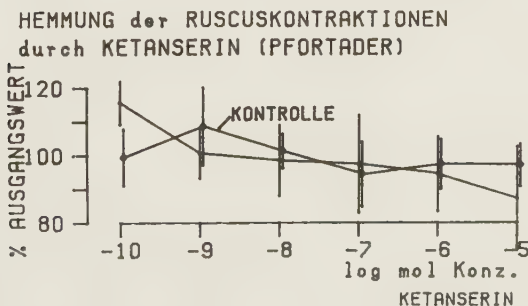
Methysergid

Methysergid wurde als Antagonist für S_1 -Rezeptoren gewählt. Es verringerte in 2 Versuchen in der Konzentration von 10^{-5} M die Ruscuswirkung etwas. In der Konzentration von 10^{-4} M verkleinerte sich die Amplitude der Spontanaktionen der Pfortader, und zugleich stieg die Frequenz. Ruscus erreichte dabei die Hälfte der Höhe seiner Kontrollkontraktionen. Bei diesen hohen Konzentrationen ist, wie bei den α -Sympatholytika, eine unspezifische Hemmung anzunehmen. Da Ruscus bei diesen Konzentrationen darüber hinaus nicht gehemmt wird, dürfte die Tonisierung durch Ruscus kaum auf einer Erregung der Serotoninrezeptoren beruhen.

Ketanserin

Das spezifisch Serotonin-2-Rezeptoren blockierende Ketanserin wurde wie Atropin in aufsteigenden Konzentrationen bis 10^{-5} M getestet. Es konnte in allen 3 Versuchen mit der Pfortader in keiner dieser Konzentrationen die Ruscuswirkung hemmen. Die Abb. 12 zeigt das Ergebnis. Ruscus kann daher nicht durch Erregung dieser Rezeptoren konstriktorisch wirken. Wertetabelle s.S.38, Tab.1.4.

Abb. 12: Konzentrations/Wirkungsbeziehung



4. sonstige Pharmaka

Bei den folgenden Versuchen ging es darum festzustellen, ob Ruscus durch Erregung weiterer bekannter Rezeptoren wie z.B. Histaminrezeptoren Gefäße tonisieren kann. Entsprechende Hemmversuche liefen nach dem gleichen Konzept ab wie bei den Sympatholytika. Ferner wurde noch ein unspezifischer Rezeptorenblocker (Chlorpromazin) und das Spasmolytikum Papaverin in Hemmversuchen in aufsteigender Konzentration getestet.

Pheniramin

Der H_1 -Rezeptorenblocker Pheniramin zeigte in 2 Versuchen an der Pfortader in der hohen Konzentration 10^{-6} M keinen Einfluß auf die Ruscuswirkung. Unter der Pheniraminkonzentration von 10^{-5} M wurde die Ruscuswirkung etwas schwächer, wobei Pheniramin zunächst schon eine kleine Kontraktion auslöste. So vermochten selbst Konzentrationen von Pheniramin, die ihrerseits schon Kontraktionen verursachten, es nicht, über unspezifische Hemmung hinaus Ruscus zu hemmen. Die Ruscustonisierung dürfte daher im wesentlichen nicht auf Erregung der H_1 -Rezeptoren beruhen.

Chlorpromazin

Chlorpromazin, ein Phenothiazin, ist kein spezifischer Rezeptorenblocker für nur eine Art von Rezeptoren, sondern für ganz unterschiedliche Rezeptoren. Es wirkt u.a. auch cholinolytisch. Aufgrund der Ergebnisse mit Atropin war zu vermuten, daß auch Chlorpromazin die Ruscustonisierung blockieren kann. Der Versuchsablauf war derselbe wie beim Ruscushemmversuch mit Atropin, wobei Chlorpromazin die Stelle Atropins einnahm. Der Versuch wurde mit 4 Pfortaderpräparaten durchgeführt. Die Abb. 13 zeigt, daß Chlorpromazin die Ruscuswirkung erst bei einer Konzentration von 10^{-6} M hemmt, während Atropin schon bei einer Konzentration von 10^{-8} M hemmt. Bemerkenswert war, daß Chlorpromazin in einer Konzentration von 10^{-5} M im Gegensatz zu Atropin Ruscus vollständig hemmte. Gab man Chlorpromazin in einer Konzentration von 10^{-4} M, so kam die Spon-

tanaktivität völlig zum Erliegen, und Ruscus konnte keine Kontraktionen mehr bewirken. Wahrscheinlich waren die Pfortaderpräparate hier bei dieser hohen Konzentration durch lokalanästhetische Wirkung beeinträchtigt, vielleicht auch geschädigt. So trat Tonusverlust auf, der eine Kontraktionshemmung von mehr als 100% in der Abb. 13 ausmacht (s.a. statistische Auswertung). So bestätigt sich hier die Vermutung, daß Chlorpromazin mit seinen cholinolytischen Fähigkeiten die Ruscuskontraktion hemmen kann. Da Chlorpromazin schwächer cholinolytisch wirkt als Atropin, kann es Ruscus dann erst in höheren Konzentrationen hemmen. Wertetabelle s.S.39, Tab.1.5.

Papaverin

Das Spasmolytikum Papaverin nimmt eine Sonderstellung ein, da es Kontraktionen glatter Muskulatur nicht durch Blockade spezifischer Rezeptoren hemmt. In unserer Versuchsreihe beobachteten wir eine konzentrationsabhängige Hemmung der Ruscuskontraktion durch Papaverin. Dies wurde an 4 Pfortaderpräparaten festgestellt. Der Versuchsaufbau und -ablauf ist der gleiche wie bei der Hemmung von Ruscus durch Atropin, wobei das Spasmolytikum Papaverin die Stelle Atropins einnimmt. Die Abb. 14 zeigt die Dosisabhängigkeit der Hemmung, die anders als bei der Hemmung durch Atropin hier kontinuierlich, fast linear zunimmt. Die unterschiedlich große Hemmung der einzelnen Pfortaderpräparate bei den verschiedenen Papaverinkonzentrationen bedingt einen relativ großen Standarderror. Wertetabelle s.S.39, Tab.1.6.

Abb. 13: Konzentrations/Wirkungsbeziehung

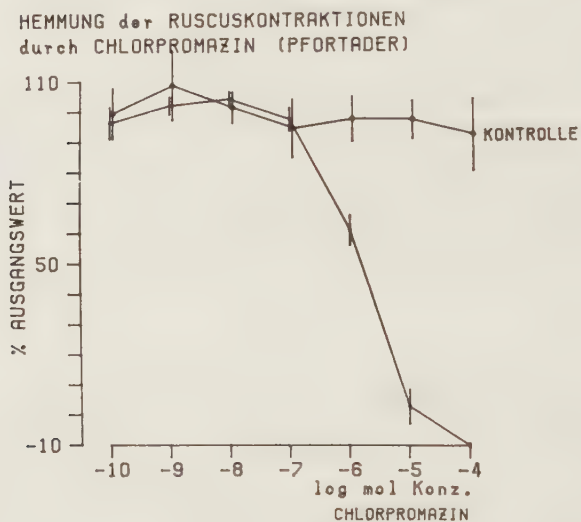
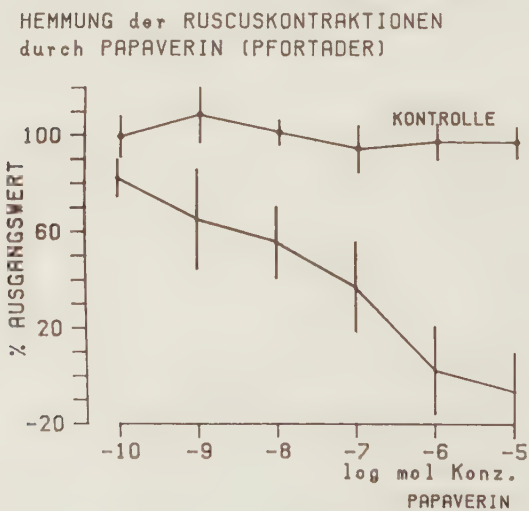


Abb. 14: Konzentrations/Wirkungsbeziehung



III. Hemmung von Acetylcholin Kontraktionen durch Ruscus

Wie in oben beschriebenen Versuchen festgestellt wurde, wies Ruscus am Ileum neben einer Tachyphylaxie nach Ausspülen bei wiederholter Gabe auch eine Hemmung der Acetylcholin Kontraktion auf. In 2 Versuchsreihen wurde untersucht, unter welchen Bedingungen, zeitliche Abhängigkeit und Einfluß von Ruscus, diese Hemmung zustandekommt. Diese Hemmung könnte eventuell einen weiteren Hinweis dafür liefern, ob Ruscus an cholinergen Rezeptoren wirkt.

1. Hemmung in zeitlicher Abhängigkeit

In dieser Versuchsreihe wurde getestet, ob Ruscus von Anfang an nach Verabreichung Acetylcholin hemmt und ob diese Wirkung bei zunehmender Einwirkzeit so bleibt, sich verstärkt oder abschwächt. In 2 Versuchsreihen mit je 6 Präparaten wurde wie in Versuchen zuvor 3 bis 4 mal Acetylcholin zugesetzt und wieder ausgespült. Hierauf wurde Ruscus verabreicht. In der einen Reihe wurde ohne vorherige Spülung unmittelbar darauf Acetylcholin dazugegeben und dann in der anderen Reihe, ebenfalls ohne vorherige Spülung erst nach 105 Minuten Acetylcholin dazugegeben. Die Abb. 15 zeigt das Ergebnis.

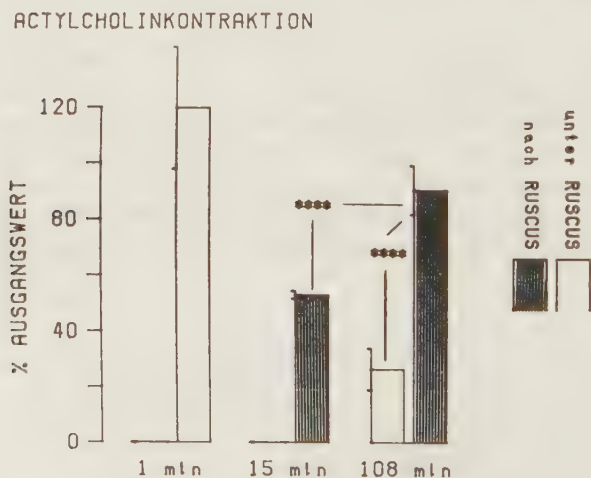
Die Gabe von Acetylcholin unmittelbar auf Ruscusgabe und dazugehöriger Kontraktion bewirkt eine volle Acetylcholin Kontraktion zusätzlich zur Ruscus Kontraktion. Läßt man Ruscus vor der Acetylcholingabe 105 Minuten einwirken, so erreicht man durch Acetylcholingabe nur noch ein Drittel der vollen Höhe der ersten Gaben zu Beginn des Versuchs. Ruscus braucht also Zeit, um die Acetylcholinwirkung zu hemmen.

2.Hemmung (nach Ausspülen) in zeitlicher Abhängigkeit

In Kontrollen zu den Hemmversuchen der Ruscuskontraktion, in denen zur Orientierung Acetylcholin zwischendurch gegeben worden war, blieb nach Ausspülen von Ruscus und nach einer Erholungszeit eine Hemmung der Acetylcholinkontraktion erhalten. In der einen Versuchsreihe wurde Acetylcholin zum Vergleich mehrmals zu Beginn des Versuchs gegeben. Dann wurde Ruscus gegeben und wieder ausgespült. Nach einer Zeit von 15 bis 20 Minuten, deren Dauer sich an den Zeiten zwischen den Vergleichsgaben zu Beginn des Versuchs orientierten, wurde Acetylcholin gegeben. In der anderen Versuchsreihe wurde das Gleiche wiederholt mit einer Erholungszeit von 105 Minuten. Die Abb. 15 zeigt das Ergebnis (schraffierte Flächen).

Die Säule links zeigt die um etwa die Hälfte verminderte Acetylcholinkontraktion nach 15- bis 20minütiger Erholungszeit nach Ausspülen von Ruscus. Nach 105 Minuten Erholungszeit kann Acetylcholin jedoch fast wieder voll zur Wirkung kommen, wie die Säule rechts zeigt. Dieser Unterschied ist signifikant (sh. p). Wertetabelle zu Abb.15 s.S.42.

Abb. 15:



Diskussion

1. Einfluß auf den Grundtonus

Pfortader

Vorliegende Untersuchungen bestätigen die vasokonstriktorische Wirkung von Ruscus, die Moscarella 1953 (16) in Versuchen an isolierten Hundearterien und -venen feststellte. Er verwendete in seinen Versuchen dabei eigenhergestellte Pflanzenauszüge verschiedener Konzentration. Mit industriell hergestelltem Ruscusextrakt beobachtete er allerdings einen Tonusabfall mit anschließender Tonussteigerung bis zur ursprünglichen Höhe. In diesem Fall konnte also Ruscus den Tonus nicht anheben. Da keine genauen Konzentrationsangaben und keine Vergleiche der Tonuserhöhung durch Ruscus mit denen anderer bekannter Pharmaka, wie z.B. Noradrenalin oder Acetylcholin, von Moscarella veröffentlicht wurden, lassen sich keine weiteren Vergleiche der Ergebnisse anstellen.

Die Konzentration, ab der eine Vasokonstriktion beginnt, liegt in vorliegenden Untersuchungen bei 0,01% eines Ruscusextrakts. Im weiteren nimmt die Wirkung mit steigender Konzentration stetig zu und endet bei knapp einem Fünftel der einer mittleren Referenz-Acetylcholin- bzw. -Noradrenalinkonzentration. Im Vergleich zu Acetylcholin und Noradrenalin ist also der durch Ruscusextrakt erreichbare Effekt nicht sehr groß.

Ileum

Über eine unsichere Wirkung von Ruscus am Ileum berichtet schon Moscarella 1953 (16). Unter Ruscus nahm der Tonus vorübergehend zu und fiel bald wieder ab. Gelegentlich blieb die Wirkung aus. Auch in eigenen Versuchen am Ileum war die Wirkung unsicher. Die oben beschriebenen Ergebnisse an der Pfortader unterscheiden sich von den Tonuserhöhungen am Ileum sowohl was die Stärke, als auch die Wirkdauer anbelangt. Ruscus wirkt am Ileum unterschiedlich stark und meist nur kurze Zeit. Hinzu kommt noch eine Tachyphylaxie, die bis 80% der ursprünglichen Wirkung kostet. Ferner kann Ruscus die Wirkung von Acetylcholin bis zu knapp 50% abschwächen. Ob und wie die depressorischen Phänomene mit den konstriktorischen

in Zusammenhang stehen und ob der konstriktorischen Wirkung von Ruscus an der Pfortader ein grundsätzlich anderer Mechanismus zugrunde liegt, oder ob verschiedene Bestandteile des Extrakts wirksam werden, kann hieraus nicht beurteilt werden. Bislang wurde in der Literatur bezüglich der Tachyphylaxie und des Wirkungsverlusts von Acetylcholin durch Ruscus nichts veröffentlicht. So ist kein Vergleich möglich, durch den weitergehende Erkenntnisse gewonnen werden könnten.

2. Einfluß auf die Spontanaktivität

Pfortader

Wie bei der Tonuserhöhung, liegt hier die Schwellenkonzentration bei 0,01%. Die Frequenz und Amplitude steigen an. Eine Tonisierung wird eingeleitet durch Annäherung des Membranpotentials von glatten Muskelzellen an die Schwelle, an der ein Aktionspotential ausgelöst wird. Dies führt zu einer vermehrten Auslösung von Aktionspotentialen (11). Pharmaka können an glatten Muskelzellen durch Beeinflussung der Ionenströme vermehrt Depolarisationen und damit Aktionspotentiale hervorrufen. Bei geringer Pharmakonwirksamkeit wird durch die niedrige Frequenz der Aktionspotentiale nur die Spontanaktivität vermehrt. Mit steigender Wirksamkeit nimmt die Frequenz der Aktionspotentiale zu, und es entsteht dann eine Kontraktion. Ein Beispiel dafür ist die Wirkung von Acetylcholin an glatten Muskelzellen des Darms (2). Unter diesem Gesichtspunkt kann verstanden werden, warum Ruscus in hoher Konzentration (0,1%) neben einer nicht sehr großen Tonuserhöhung auch die Spontanaktivität vermehrt; im Vergleich dazu liefert Acetylcholin schon in mittlerer Konzentration eine Kontraktion, die mindestens 5 mal höher ist.

Ileum

Die Verminderung der Spontanaktivität durch Ruscus könnte im Zusammenhang mit den übrigen oben beschriebenen Hemmeffekten stehen, die Tachyphylaxie der Ruscustonisierung und der Wirkungsverlust Acetylcholins. Dies zu klären bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

II. Hemmung der Ruscuskontraktion durch

1. Sympatholytika

Bei isolierten Venenpräparaten kann eine Tonisierung durch Erregung vieler verschiedener Rezeptoren erreicht werden. Vermutet man eine Gefäßtonisierung durch ein Pharmakon über Erregung von Rezeptoren, so denkt man in erster Linie an α -Rezeptoren, die im arteriellen und venösen Kreislaufsystem ubiquitär vorkommen (20). Zur Klärung, ob ein Pharmakon, wie hier Ruscus, am α -Rezeptor wirkt, kann man α -Rezeptorenblocker einsetzen. Eine Besetzung der α -Rezeptoren mit solchen Pharmaka, deren intrinsische Aktivität nahezu oder ganz Null ist, verhindert eine Tonisierung durch später dazugegebene α -sympathomimetisch wirkende Pharmaka. Wie in den Ergebnissen beschrieben, verhinderte eine α -Rezeptorenblockade in verschiedenen Versuchen mit 4 verschiedenen α -Rezeptorenblockern eine Ruscustonisierung nicht. So konnte Nicergolin, ein Abkömmling des Ergotamins (18), mit seiner starken α -blockierenden Wirkung eine Gefäßtonisierung durch Noradrenalin verhindern, nicht jedoch eine Tonisierung durch Ruscus. Das gleiche Ergebnis brachten Versuche mit Dihydroergotamin. Dieses wirkt auf erschlaffte Gefäßmuskulatur direkt kontriktorisch, ferner schwach serotonin-antagonistisch und, was bei dieser Versuchskonstellation relevant war, in hohen Konzentrationen α -sympatholytisch (5). Versuche mit Tolazolin, einem schwachen α -Sympatholytikum, ebenfalls mit leichter serotonin-antagonistischer Wirkung (9), und Phentolamin, einem potenter α -Rezeptorenblocker (9), stützten diese Ergebnisse. So kann also die beobachtete Ruscustonisierung nicht über Erregung von α -Rezeptoren zustande gekommen sein.

Neueren Veröffentlichungen zufolge kamen G. Marcelon und P.M. Vanhoutte (15) zu anderen Ergebnissen. Sie experimentierten allerdings nicht mit der Pfortader der Ratte, sondern mit der V. saphena des Kaninchens. Bei ihren Versuchen hemmte der α -Rezeptorenblocker Phentolamin die durch Ruscus dosisabhängig ausgelöste Kontraktion; Yohimbin und Prazosin, α_1 - und α_2 -Rezeptorenblocker, hemmten jeweils nur teilweise. Wie weitere Untersuchungen ergaben, wirkte Ruscus dabei of-

fensichtlich indirekt durch Freisetzung von Noradrenalin. Andere Rezeptorenblocker, einschließlich Atropin, hatten keinen Einfluß auf die Ruscuswirkung. Diese zu eigenen Untersuchungen widersprüchlichen Ergebnisse wurden, wie oben erwähnt, an der V. saphena, einer Körperstammvene, gewonnen, während eigene Untersuchungen sich auf die Pfortader, die große mesenteriale Vene, beziehen. Nun wirkt Ruscus unterschiedlich auf Venen aus verschiedenen funktionellen Gebieten. Nach W. Felix (4) läßt Ruscus die großen Venen kontrahieren, während sich unter Ruscus am Tonus der kapazitiven Venen und Venulen nichts ändert.

Sutter, M.C. (21), zeigte 1965, daß in der V. mesenterica anterior des Kaninchens neben Histamin- und Serotonin- auch β -Rezeptoren vorhanden sein müssen und diese V. mesenterica anterior der Rattenpfortader nomenklatorisch entsprechen mußte, mit der Funaki und Bohr (6) 1964 experimentiert haben. Daher muß mit der Anwesenheit von β -Rezeptoren in der Pfortader gerechnet werden. Sollte Ruscus die β -Rezeptoren stimulieren, so müßte dies zu einer Relaxation führen. Da Ruscus kontrahierend wirkt, würde eine gleichzeitige β -Stimulation eine Relaxation bedeuten. Das heißt, bei β -Blockade müßte sich dann die Kontraktion verstärken. In den Versuchen hier wurde Propranolol verwendet, das β_1 - und β_2 -Rezeptoren gleichermaßen blockiert ohne die Rezeptoren dabei selbst zu stimulieren (5). Die Versuche zeigen, daß die β -Rezeptoren in keinem Zusammenhang mit der Ruscuswirkung stehen, auch nicht durch eine denkbare Abschwächung der Ruscuskontraktion, da die Blockade der β -Rezeptoren in diesen Versuchen nichts bewirkt.

2. Cholinolytische Pharmaka

Bis vor einiger Zeit war es unklar, wieso die cholinerge Stimulation durch Acetylcholin beim isolierten Gefäßpräparat zu einer Kontraktion der Venen führen kann, wie auch in diesen Versuchen, und beim intakten Tier zur Dilatation der Venen. Furchgott und Zawadzki (7) haben im Jahr 1980 am isolierten Gefäßpräparat nachgewiesen, daß das Gefäßendothel intakt sein muß, wenn es zur Dilatation kommen soll. De Mey und Vanhoutte (1) haben 1980 erarbeitet, daß die Übermittlung der dila-

tatorischen Acetylcholinwirkung vom Gefäßendothel zum Gefäßmuskel über noch nicht genau bekannte Mechanismen läuft. Die in den Versuchen hier verwendete Präparationstechnik für Venenstreifen führte zwangsläufig zur Zerstörung der Gefäßintima. Aus diesem Grund konnten hier cholinerg wirkende Pharmaka wie Acetylcholin direkt an der Gefäßmuskelschicht über Erregung der muskarinischen Rezeptoren kontrahierend wirken.

Pfortader

Als Antagonist des Acetylcholins am muskarinischen, dem postganglionären parasympathischen Rezeptor wurde Atropin verwendet. Atropin verhindert durch Rezeptorblockade beim isolierten Gefäßmuskel eine Tonisierung durch Acetylcholin (5). Die Applikation von Atropin führte zu einer Hemmung der Ruscustonisierung. Die maximale Hemmung durch Atropin lag bei 80%. Trotz hoher Dosen Atropin brachte Ruscus die Gefäßstreifen zu einer Tonuserhöhung, die ein Fünftel der ursprünglichen Erhöhung betrug. Die Hemmung durch Atropin könnte zustandekommen durch eine Reaktion des wirkungsauslösenden Extraktbestandteils im Organbad mit Atropin oder durch Verdrängung des rezeptorerregenden Stoffes am muskarinischen Rezeptor durch Atropin. Aus dem Vergleich der Hemmung der Ruscustonisierung mit der Hemmung der Acetylcholinkontraktion durch Atropin - die unterschiedliche maximale Hemmung außer Acht gelassen - läßt sich schließen, daß beide Hemmungen wohl dem gleichen Mechanismus unterliegen und so beide Male ein Parasympathomimetikum durch Atropin vom Rezeptor verdrängt wird. Welches Parasympathomimetikum bei der Ruscustonisierung wirksam wird, ob es nun ein Extraktbestandteil selbst ist oder durch Extraktbestandteile aus dem isolierten Organ gelöstes Acetylcholin - ähnlich wie die Herzglykoside Acetylstrophantidin und Ouabain Noradrenalin aus dem Nervenende freisetzen (8,14) - kann durch diese Versuche nicht beurteilt werden, erscheint aber wegen der fehlenden Tachyphylaxie nicht wahrscheinlich. Mit dem Nachweis einer fehlenden Tachyphylaxie scheidet auch diese Art der Hemmung als Ursache der Hemmung unter Atropin aus. Der Anteil der Tonisierung, der durch Atropin nicht gehemmt werden kann, kann auf Erregung anderer Rezeptoren oder auf direkt konstriktorischen Einfluß auf die glatte Muskelzelle beruhen. Es bleibt

dabei weiter offen, ob diese Tonisierung dann durch Extraktbestandteile selbst oder durch von ihnen aus den isolierten Organen freigesetzte Substanzen ausgelöst wird.

Im Einklang mit obiger Feststellung, nämlich daß die Ruscuswirkung zum größten Teil wohl durch Erregung muskarinischer Rezeptoren zustande kommt, stehen die Versuchsergebnisse mit Pramiverin. Von Pramiverin ist bekannt, daß es eine cholinolytische Wirkung ähnlich der Atropins besitzt. Zusätzlich hat Pramiverin noch eine papaverinartige glattnuskuläre Wirkung (3,13). Die Versuche ergaben Hemmkurven vergleichbar mit der des Atropins. Die etwas höhere maximale Hemmung steht im Einklang mit der zusätzlichen spasmolytischen Wirkung des Pramiverins.

Ileum

Beim Ileum konnte Ruscus, wie weiter oben beschrieben, eine Kontraktion auslösen. Die Hemmversuche zeigen Unterschiede zur Ruscuskontraktion an der Pfortader auf. Sie erlauben folgende Feststellungen:

Tachyphylaxie tritt auf.

Durch Tachyphylaxie werden etwa 70-80% der Erstwirkung gehemmt.

Es tritt dabei keine vollständige Hemmung auf.

Die Tachyphylaxie bleibt unberührt von der Atropinwirkung. Eine Ruscushemmung wie an der Pfortader kann nicht bestätigt werden.

Die Tachyphylaxie der Ruscuswirkung an der Pfortader schuf eine ungünstige Voraussetzung für den Nachweis einer Hemmung von Ruscus durch Atropin am Ileum. Es blieben zur möglichen Hemmung nur etwa 20-30% der ursprünglichen Tonisierung. Die weiter oben beschriebene Reaktionsvariabilität der Ileumorgane machte die Bestätigung dieser Hemmung nicht möglich. Bemerkenswert ist die Unabhängigkeit der Tachyphylaxie von Atropin. Denn wäre diese durch irreversible Bindung von Ruscus an cholinergen Rezeptoren zustande gekommen, so hätte Atropin in aufsteigenden Dosen diese zunächst besetzen und damit vor Ruscusbindung schützen müssen. Nach Ausspülen von Atropin hätte dann die letzte Ruscusgabe, der nichts vorher zugesetzt wurde, eine volle Wirkung wie die Erstgabe hervorrufen müssen. Eine papaverinartige spasmolytische Wirkung eines Extraktbestandteils scheidet als Ur-

sache der Tachyphylaxie aus, da sie sich schon in den Pfortaderversuchen hätte zeigen müssen. Denkbar wäre noch eine Freisetzung von Noradrenalin aus den peripheren Nervenendigungen, die dann am Darm eine Relaxierung verursacht. An der Pfortader müßte sich eine Freisetzung von Noradrenalin als zusätzliche Kontraktion manifestieren. Da ein kleiner Teil der Ruscustonisierung an der Pfortader nicht durch Cholinolytika hemmbar ist, wäre es möglich, daß dieser Teil teilweise oder ganz durch Noradrenalinwirkung zustandekommt. Diese Möglichkeit kommt jedoch kaum in Betracht, wie Blockversuche mit Sympatholytika zeigen. Dort können nämlich hohe Dosen Sympatholytika, die Noradrenalin komplett blockieren, die Ruscustonisierung nicht erkennbar beeinträchtigen.

Neben der fraglichen Hemmung der nicht durch Tachyphylaxie verminderten Ruscustonisierung verringerte Atropin reversibel die Spontanaktivität. Die Spontanaktivität des Ileums wird durch die spontane Depolarisation der glatten Muskelzellen und einer gesetzmäßigen Ausbreitung hervorgerufen. Acetylcholin verstärkt die Depolarisation, so daß sich die Frequenz der Spontanaktionen erhöht und bei höheren Dosen eine Kontraktion entsteht. Atropin kann diesen verstärkenden Effekt des Acetylcholins ganz aufheben, nicht aber die Spontanaktivität (2).

3. Serotoninantagonisten

Methysergid, ein Serotoninantagonist (5), kann in hohen Konzentrationen die Ruscustonisierung an der Pfortader nicht wesentlich beeinträchtigen. Soweit die Empfindlichkeit der Versuche dies zuläßt, kann eine Ruscustonisierung aufgrund einer Erregung von Serotoninrezeptoren ausgeschlossen werden.

Die Gabe von Ketanserin, ein spezifisch S_2 -blockierendes Pharmakon (22), kann in aufsteigenden Dosen die Ruscustonisierung ebenfalls nicht beeinträchtigen. Die Kurve mit Ketanserin im Diagramm der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung ist der Kontrollkurve zum Verwechseln ähnlich. Somit kommt eine Tonisierung durch Erregung von S_2 -Rezeptoren hier nicht in Betracht.

4. Sonstige Pharmaka

Die In-vitro-Untersuchungen der letzten Jahrzehnte zeigen, daß Histamin die Arterien und Venen der Säugetiere fast immer nur kontrahiert (19). Ferner hat Sutter, wie weiter oben schon ausgeführt, in der V. mesenterica anterior des Kaninchens, die er als anatomisches Analogon der Rattenpfortader betrachtete, Histaminrezeptoren festgestellt (21). Diese Histaminrezeptoren sind H_1 -Rezeptoren, die durch H_1 -Rezeptorenblocker, klassische Antihistaminika, geblockt werden können (5). Pheniramin, ein gut wirksames Antihistaminikum (9), beeinflusste die Ruscuswirkung, soweit durch diese Versuche beurteilbar, nicht. Eine Tonisierung, wie sie hier beobachtet wird, kann daher wohl nicht auf Erregung von Histaminrezeptoren zurückgeführt werden.

Chlorpromazin, ein Phenothiazinderivat, ist kein spezifischer Rezeptorenblocker. Es wirkt z.B. α -sympatholytisch und in geringerem Maße muskarin-antagonistisch, ferner auch etwas histamin- und serotonin-antagonistisch (10). Es kann die Ruscustonisierung an der Pfortader vollständig hemmen. Zur Hemmung mit Chlorpromazin benötigt man höhere Dosen als mit Prämiverin oder Atropin. Dies läßt sich im Rahmen der Ergebnisse mit anderen Blockern zwanglos mit seinen schwachen antimuskarinischen Eigenschaften vereinbaren. Die maximale Hemmung ging bei Höchstdosen Chlorpromazin über 100%. Bei diesen Konzentrationen wiesen die Pfortaderpräparate deutliche Zeichen der unspezifischen Beeinträchtigung auf. Daraus läßt sich schließen, daß die 100%ige Hemmung der Ruscuswirkung nicht allein auf die antimuskarinischen Eigenschaften zurückgeht, sondern auch möglicherweise auf seine direkten lokalanästhetischen Einflüsse der glatten Muskelzelle gegenüber (10).

Papaverin, der Prototyp eines direkt an der glatten Muskelfaser angreifenden Spasmolytikums (5), hemmte die Ruscuswirkung an der Pfortader im Gegensatz zu den Rezeptorenblockern in einem nahezu linearen Verhältnis zur Konzentration, beginnend schon bei den niedrigsten Papaverinkonzentrationen. Dies war zu erwarten, da Papaverin nicht über Rezeptorenblockade, sondern in der Zelle selbst wirkt, wobei die genauen molekularen Wirkmechanismen noch unbekannt sind. Bislang konnte Papaverin noch bei jeder durch Pharmaka ausgelösten

Kontraktion in vitro spasmolytisch wirken (10).

III. Hemmung von Acetylcholin- Kontraktionen durch Ruscus

Hemmung in zeitlicher Abhängigkeit

Dieser Versuch zeigt, daß Acetylcholin am Ileum durch Ruscus gehemmt werden kann. Der Eintritt dieser Hemmung braucht jedoch Zeit. Dies spricht nicht für einen anticholinergen Effekt durch Rezeptorenblockade wie etwa durch Atropin. Ebenso spricht dagegen, daß ein weiterer Hemmeffekt von Ruscus, die Tachyphylaxie, die, wie weiter oben schon erwähnt, parallel zur Wirkungsabschwächung des Acetylcholins läuft, von der Atropingabe unbeeinflusst bleibt. Eine mögliche Noradrenalin-freisetzende Wirkung des Ruscusextrakts stünde, wie ebenfalls schon weiter oben ausgeführt, im Widerspruch zu den Ergebnissen an der Pfortader.

Hemmung (nach Ausspülen) in zeitlicher Abhängigkeit

Der Versuch trägt insofern zur Klärung der Art der Hemmung bei, als er zeigt, daß die Hemmung reversibel ist. Der Effekt braucht Zeit, bis er eintritt, und dann lange Zeit, bis er wieder ausgespült ist. Wie und an welchen Organstrukturen Ruscus dabei angreift, bleibt weiter ungeklärt; aufgrund der Reversibilität des Effekts kommen aber schädigende Einflüsse, wie z.B. strukturelle Veränderungen durch das Ruscusextrakt nicht in Betracht.

Zusammenfassung

Die dosisabhängige Hemmung der Ruscuskontraktion an der Pfortader durch Atropin und andere cholinerge Pharmaka stellt ein starkes Indiz dar, daß Ruscusextrakt eine cholinerge Substanz enthält, die auf direktem oder indirektem Weg am cholinergen Rezeptor wirkt. Offen bleibt, warum die Hemmung auch bei hohen Dosen nicht vollständig ist und eine Resttonisierung bleibt.

Die Versuche am Ileum boten eine Chance diesen Hemmeffekt durch Atropin dort aufgrund vorhandener cholinерger Rezeptoren, die ebenfalls wie bei der Pfortader durch Erregung eine Kontraktion auslösen, zu wiederholen. Dies wurde ver-

hindert vorallem durch eine starke Tachyphylaxie und auch einer Reaktionsvariabilität der Organe. Da Ruscus nicht nur sich selbst, sondern auch Acetylcholin hemmte, konnte als Ursache eine reversible oder irreversible Bindung vermutet werden. Da die Tachyphylaxie auch durch hochdosierte Atropineinwirkung nicht verändert werden kann, kann sie nicht durch reversible Bindung an cholinergen Rezeptoren verursacht werden. Da Ruscus Acetylcholin nur eine gewisse Zeit hemmen kann, kommt auch eine irreversible Bindung an diesen Rezeptoren nicht in Betracht. Die Tatsache, daß der Tachyphylaxieeffekt an der Pfortader nicht auftrat, spricht ebenfalls gegen eine Wirkung am Rezeptor. So liegt also wohl ein unspezifischer Hemmeffekt am Ileum vor, der durch irgendein Extraktbestandteil ausgelöst wird.

Nach neuen Erkenntnissen über die Wirkung des Acetylcholins an isolierten Gefäßen mit zerstörter Intima und intakten Gefäßen am Ganztier kann spekulativ erwartet werden, daß, im Gegensatz zu Versuchen mit isolierten Gefäßen wie hier, Ruscus an den entsprechenden Gefäßen im Ganztierversuch analog der Acetylcholinwirkung nicht tonisierend wirkt. Der nicht durch Atropin hemmbare Teil der Ruscus-tonisierung, der nicht auf cholinergem Wirkung beruht, könnte den cholinergen und damit dilatatorischen Teil der Ruscuswirkung am Ganztier so ausgleichen, daß Ruscus wirkungslos erscheint. Die Einordnung der Versuchsergebnisse anderer Autoren (15), daß Ruscusextrakt indirekt sympathomimetisch die V. saphena des Kaninchens kontrahiert, ist künftigen Untersuchungen vorbehalten.

Zur weiteren Klärung der Ruscuswirkung wären Versuche mit Reinsubstanzen nötig. Ob der vasokonstriktorische Effekt auf Ruscogenin oder/und Neoruscogenin zurückzuführen ist, wurde noch nicht nachgewiesen. Der tonisierende Effekt des Ruscusextrakts wurde in den Jahren 1950-53 von Caujolle und Moscarella gefunden und beschrieben; erst später, in den Jahren 1955-57 wurden Ruscogenin und Neoruscogenin isoliert und ihre chemische Struktur geklärt. In der folgenden Zeit wurde Ruscusextrakt in verschiedenen Präparationen meist nur bezüglich der antiphlogistischen Wirkung klinisch geprüft und verwendet. Über Wirkungen von Reinsubstanzen bezüglich einer Gefäßtonisierung wurde zumindest bislang nichts veröffentlicht.

Ergebnistabellen

Tab.1 Ruscus an der Rattenfortader

Hemmbarkeit durch verschiedene Pharmaka
(Höhe einer Vergleichskontraktion zu Versuchsbeginn entspricht 100%)

Tab.1.1	Kontrollen (Abb.7)	n=4					
Ruscusgabe	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Kontraktion (in %)	99.5	108.7	101.3	94.5	97.4	97.1	92
Standarderror	8.4	11.5	5.1	9.6	7.4	6.3	11.8

Tab.1.2 Hemmung durch Atropin (Abb.7)

Atropinkonzentration (in M)	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	n=6
Kontraktion (in %)	101.4	85.1	41.7	26	26	17.5	17	
Standarderror	0.4	4.0	3.8	1.0	3.4	3.3	6.1	

Fortsetzung der Tabellen

Tab.1.3 Hemmung durch Pramiverin (Abb.11)

Pramiverinkonzentration (in M)	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	n=5
Kontraktion (in %)	97.2	95.2	52.1	25.4	20.1	10.6	
Standarderror	1.8	3.9	6.3	6.4	8.9	8.9	

Tab.1.4 Hemmung durch Ketanserlin (Abb.12)

Ketanserinkonzentration (in M)	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	n=3
Kontraktion (in %)	115.6	100.7	98.5	97.4	94.5	87.1	
Standarderror	6.4	7.5	10.5	14	11.1	15.5	

Fortsetzung der Tabellen

Tab.1.5 Hemmung durch Chlorpromazin (Abb.13)

Chlorpromazinkon-	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	n=4
zentration (in M)							10 ⁻⁴
Kontraktion	96.3	102.0	104.2	97.3	60.9	2.8	-11
(in %)							
Standarderror	5.2	2.8	2.4	3.8	4.8	5.6	0.8

Tab.1.6 Hemmung durch Papaverin (Abb.14)

Papaverinkon-	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	n=4
zentration (in M)							
Kontraktion	82.2	65.2	55.6	37.1	2.6	-6.5	
(in %)							
Standarderror	7.5	20.5	14.6	18.5	18.1	16.1	

Fortsetzung der Tabellen

Tab.2	Acetylcholin an der Pfortader (Höhe einer Vergleichskontraktion zu Versuchsbeginn entspricht 100%)					n=6
Tab.2.1	Hemmung durch Atropin (Abb.8)					
Atropinkonzentration (in M)	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷		
Kontraktion (in %)	92	88.8	32.2	-1		
Standarderror	4.4	5.1	1.4	4.1		
Tab.3	Ileum Vergleich der Hemmung von Ruscus und Acetylcholin durch Atropin					
	Ruscus (Höhe der Erstkontraktion zu Versuchsbeginn entspricht 100%)					n=6
Tab.3.1	Kontrollen (Abb.9)					
Ruscusgabe	2.	3.	4.	5.		
Kontraktion (in %)	32.2	24.2	16.7	16.9		
Standarderror	4.6	6.7	4.4	6		

Fortsetzung der Tabellen

Tab.3.2 Hemmung durch Atropin (Abb.9)				n=5
Atropinkonzentration (in M)	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁸	10 ⁻⁶	0
Kontraktion (in %)	60.6	24.9	0	15
Standarderror	5.0	4.4	0	5.3

Acetylcholin (Höhe einer Vergleichskontraktion zu Versuchsbeginn entspricht 100%)				n=6
Tab.3.3 Hemmung durch Atropin (Abb.10)				
Atropinkonzentration (in M)	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁸	10 ⁻⁶	
Kontraktion (in %)	90.4	66.6	0	
Standarderror	7.3	5.5	0	

Fortsetzung der Tabellen

Tab.4 Ileum

Vergleich der zeitlichen Abhängigkeit der Hemmung
Acetylcholins durch Ruscus
(Höhe der Erstkontraktion zu Versuchsbeginn entspricht 100%)

Tab.4.1	nach Ausspülen von Ruscus (Abb.15)	n=6
Zeitpunkt nach Ruscusgabe	15 Minuten	105 Minuten
Kontraktion (in %)	53.1 (a)	90.4 (b)
Standarderror	1.4	8.7
		$p(a,b)=0,00004$

Tab.4.2 unter Einwirkung von Ruscus

Zeitpunkt nach Ruscusgabe	1 Minute	105 Minuten	n=6
Kontraktion (in %)	124	26.5 (c)	$p(a,c)=0,00023$
Standarderror	22.2	7.5	

Literaturverzeichnis

1. De Mey J.G., Vanhoutte P.M.
Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation
of isolated canine femoral arteries
Brit.J.Pharmacol. 72, 510 (1981)
2. Domagk G.F., Eisenburg J., Kramer K.
Ernährung, Verdauung, Intermediärstoffwechsel
Gauer, Kramer, Jung (Hrsg.), Physiologie des Menschen, Bd.8
Urban & Schwarzenberg, München Berlin Wien 1972
3. Enekel H.J., Müller-Calgan H., Schorscher E.
Zur cholinolytischen Wirkung von Pramiverinhydrochlorid
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26, 690-696 (1976)
4. Felix W.
Anti-oedematous action of phlebodril^R and its
tonicising effect on veins
Proc.Intern.Symp. Vein and Microcircul., Athens March 83
Internat.Angiol.2, Suppl. to Issue No.3, 24 (1983)
5. Forth W., Henschler D., Rummel W.
Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut
Wissenschaftsverlag, Mannheim Wien Zürich 1975
6. Funaki S., Bohr D.F.
Electrical and mechanical activity of isolated vascular
smooth muscle of the rat
Nature (London) 203, 192-194 (1964)
7. Furchgott R.F., Zawadski J.V.
The obligatory role of endothelial cells in the relaxation
of arterial smooth muscle by acetylcholine
Nature (London) 288, 373-376 (1980)

8. Gillies R.A., Quest J.A.
The role of the nervous system in the cardiovascular effects of digitalis
Pharmacol.Rev. 31, 19-97 (1979)
9. Goodman L.S., Gilman A.
The pharmacological basis of therapeutics
MacMillan Publishing Co. Ltd., 5th ed. 1975 New York
10. Goodman L.S., Gilman A.
The pharmacological basis of therapeutics
MacMillan Publishing Co. Ltd., 6th ed. 1980 New York
11. Hasselbach W.
Muskel
Gauer, Kramer, Jung (Hrsg.), Physiologie des Menschen, Bd.4
Urban & Schwarzenberg, München Berlin Wien 1971
12. Hebeisen H.E.
Spasmolytische Wirkungen verschiedener Substanzen am Darm und Blutgefäß der Katze in situ und am isolierten Darm des Meerschweinchens
Dissertation München (1968)
13. Koch E.
Zusammenfassung der Ergebnisse klinischer und experimenteller Untersuchungen mit Pramiverin und Pramiverin/Metamizol
Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 26, 686-689 (1976)
14. Lorenz R.R., Powis D.A., Vanhoutte P.M., Shepherd J.T.
The effects of acetylcholinesterase inhibitors and ouabain on the sympathetic adrenergic neuroeffector junction in the canine vascular smooth muscle
Circ. Res. 47, 845-854 (1980)

15. Marcelon G., Vanhoutte P.M.
Proposed mechanism of action for Ruscus extract
Proc.Int.Symp. Vein and Microcircul., Athens March 83
Internat. Angiol. 2, Suppl. to Issue No. 3, 23 (1983)
16. Moscarella C.
Contribution a l'étude pharmacodynamique du Ruscus aculeatus L.
These, Université de Toulouse (1953)
17. Müller I.
Ruscus aculeatus L., ein neues Venotherapeutikum
Dtsch. Apotheker Ztg. 113, 1370- 1375 (1973)
18. Rieder H.P.
Nicergolin. Biochemie, Pharmakologie und Klinik
Symposiumsbericht
Med. Welt 31, 1112-1113 (1980)
19. Rocha E Silva M.
Histamin II and Anti-Histaminics
Handbuch der experimentellen Pharmakologie XVIII/2
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1978
20. Shepherd J.T., Vanhoutte P.M.
The human cardiovascular system
Raven Press New York (1980)
21. Sutter M.C.
Pharmacologie of isolated veins
Brit.J.Pharmacol. 24, 742-751 (1965)
22. Van Nueten J.M., Xhonneux R., Janssen P.A.J.
Vascular activity of ketanserine (R 41468)
a selective 5-HT₂ receptor antagonist
Arch.int.Pharmacodyn.Ther. 250, 328-329 (1981)

Herrn Prof.Dr. W.Felix danke ich für die Überlassung des Themas und ganz besonders für seine freundliche Unterstützung und Anregung beim Abfassen der Arbeit.

Gedankt sei allen Mitarbeitern im Labor Prof.Felix, besonders Fr1. Schubert und Fr. Steigerwald für ihre freundliche und bereitwillige Unterstützung. Ein herzlicher Dank geht auch an Herrn Wünsch für seine freundliche Hilfe während der technischen Durchführung.

Lebenslauf

17.11.1956	geb. als jüngstes von drei Kindern in Eichstätt Eltern: Alfons und Katharina Hirschbeck, geb. Nieberle Vater : Bäckermeister, gest. April 84
1963-67	Mädchenvolksschule St.Walburg, Eichstätt
1967-76	Gabrieli-Gymnasium Eichstätt Abschluß Abitur
Mai 1977- April 1983	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
April 1983	Approbation als Arzt
seit Juli 1983	tätig als Assistenzärztin in der Praxis eines Arztes für Allgemeinmedizin in München
seit Oktober 1983	verheiratet mit Dietmar Smolka, Arzt und Dipl.Ing. für Elektrotechnik

